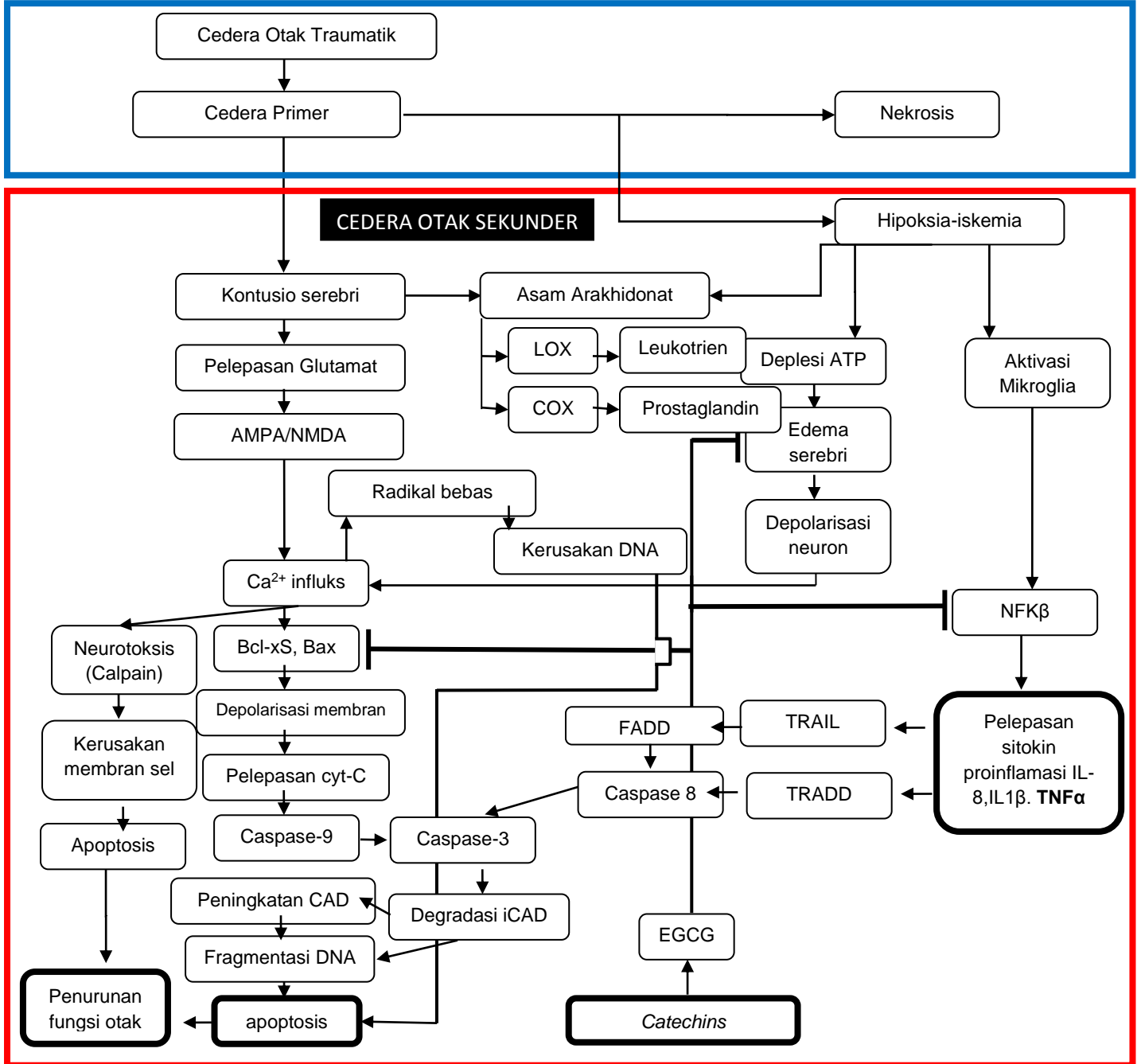


BAB III
KERANGKA KONSEP DAN HIPOTESIS PENELITIAN

3.1 Kerangka Konsep



Keterangan :

- | | |
|--|---|
| Variable yang diamati | \longrightarrow Memicu/berpengaruh terhadap |
| Variabel yang tidak diamati | \dashv Menghambat |

Cedera otak primer menyebabkan kematian sel dan defisit neurologi melalui gangguan fisik terhadap jaringan secara langsung (cedera primer), juga melalui mekanisme patofisiologi molekuler dan seluler yang menyebabkan kerusakan area putih dan abu-abu secara progresif (cedera sekunder). Pada cedera sekunder terjadi serangkaian proses yang dapat menyebabkan apoptosis. Akibat dari cedera otak primer dan sekunder tersebut antara lain terjadinya proses inflamasi secara langsung melalui pelepasan asam arakhidonat, pembentukan radikal bebas, terjadinya edema vasogenik dan sitotoksik, peningkatan influks Ca^{++} dan eksitotoksisitas glutamat. Sekresi glutamat menginduksi kerusakan membran sel dan inflamasi pada sel neuron. Hal tersebut pada akhirnya dapat menyebabkan terjadinya nekrosis dari sel-sel neuron. Proses inflamasi, dari reaksi stres oksidatif, memicu pelepasan asam arakhidonat, dan menginduksi jalur COX (Cyclooxygenase) dan LOX (Lipoxygenase), yang selanjutnya menginduksi pelepasan mediator inflamasi seperti prostaglandin. Selanjutnya, prostaglandin peroksidase G (PGG_2) diturunkan menjadi prostaglandin peroksidase H (PGH_2) dan melalui proses peroksidase lipid dipecah menjadi MDA (malondialdehyde) dan HHT (hydroxyheptadecatrienoate). Radikal bebas, peningkatan kalsium intraselular dan peningkatan glutamat dapat mengganggu keseimbangan *Bcl-2 family* pro-apoptotik dan anti-apoptotik. Anggota *Bcl-2 family* yang mendukung program kematian sel misalnya Bax dan Bcl-xS, sedangkan yang menekan program kematian sel misalnya Bcl-2 dan Bcl-xL. Pada kondisi tersebut terjadi peningkatan anggota pro-apoptotik dan penurunan anggota anti-apoptotik. Hal tersebut menyebabkan gangguan pada membran mitokondria (pembukaan *pore* pada membran mitokondria), yang selanjutnya menyebabkan pelepasan cytochrome c. Cytochrome c akan memicu jalur caspase yang selanjutnya

menyebabkan apoptosis melalui DNA fragmentasi. (Park *et al.*, 2008; Machfoed, 2011; Zhang *et al.*, 2005; Zalmer *et al.*, 2007; Berridge, 2012)

Terjadinya hipoksia-iskemia pada cedera sekunder setelah cedera otak trauma akan menyebabkan deplesi ATP sel-sel otak serta aktivasi mikroglia. Deplesi ATP akan menyebabkan edema sitotoksik dan vasogenik. Edema tersebut akan mengakibatkan sel neuron mengalami depolarisasi berlebihan, sehingga terjadi peningkatan influks kalsium. Aktivasi mikroglia akan meningkatkan produksi mediator pro-inflamasi utama seperti NF κ B, TNF- α , IL-8, dan IL-1 β (Mauritz *et al.*, 2008; Medikians dan Giza, 2006; Berridge, 2012)

TNF alfa merupakan substrat penting dalam jalur apoptosis ekstrinsik. TNF alfa menginduksi pelepasan TRADD yang mengaktivasi caspase 8 melalui mediasi FADD, yang pada umumnya dihambat oleh caspase inhibitor. Ekspresi TNFR-1 dan TRADD mengatur kaskade apoptosis yang berhubungan dengan reseptor. Akhirnya, peningkatan jumlah TNF alfa, caspase 8 dan FADD, menyebabkan terjadinya pelepasan asam etakrinik yang dapat menginduksi apoptosis dengan melakukan fragmentasi DNA. Selain itu, peningkatan caspase 8 juga meningkatkan ekspresi caspase 3. *Caspase-3* teraktivasi sebagai mesin utama apoptosis, membelah DNA pada daerah *linker* menggunakan *caspase associated DNase* (CAD) dengan terlebih dahulu mendegradasi inhibitorynya, *inhibitor of CAD* (ICAD). (Perry *et al.*, 2008; Zhang *et al.*, 2005; Figiel, 2008).

Catechins adalah suatu senyawa kimia dalam teh yang merupakan salah satu kelas flavanol. *Catechins* memiliki aktivitas antioksidan dan antiinflamasi yang kuat serta mampu menetralkan berbagai radikal bebas dalam tubuh seperti seperti *reactive oxygen species* (ROS) dan peroksinitrit. Pada penelitian ini *catechins* diharapkan mampu menurunkan ekspresi TNF- α dengan menurunkan ekspresi gen STAT-1 dan melalui hambatan pada NF κ B. Serta menurunkan apoptosis sel neuron, dengan menghambat pembentukan radikal bebas melalui

hambatan jalur NADPH oksidase, menetralkan radikal bebas yang telah terbentuk, serta meningkatkan protein antiapoptosis (Bcl-2) dan menurunkan protein sel proapoptosis (Bax, Bcl-XS) (Lieber *and* Leo, 1999; Imannulkhan, 2006; Zhang *et al.*, 2015).

3.2 Hipotesis Penelitian

Berdasarkan kerangka teori dan konsep penelitian diatas, hipotesis penelitian ini dengan pemberian catechins dapat menurunkan ekspresi TNF- α , dapat menurunkan jumlah sel apoptosis dan dapat meningkatkan status fungsional tikus jantan model Traumatic Brain Injury, karena terdapat hubungan positif ekspresi TNF- α dengan jumlah sel apoptosis, semakin tinggi ekspresi TNF- α semakin tinggi juga jumlah sel apoptosis begitu pula sebaliknya. Hubungan negatif ekspresi TNF- α dengan status fungsional, semakin tinggi ekspresi TNF- α semakin menurun status fungsional pada tikus jantan model traumatic brain injury (TBI).